

論文審査の結果の要旨および担当者

|      |   |   |   |   |
|------|---|---|---|---|
| 報告番号 | ※ | 甲 | 第 | 号 |
|------|---|---|---|---|

氏 名 平田真里奈


論 文 題 目

Multifaceted Therapeutic Benefits of Factors Derived  
From Dental Pulp Stem Cells for Mouse Liver Fibrosis  
(マウス肝線維症に対する歯髄幹細胞由来因子の多面的治療効果)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

高橋雅策 


名古屋大学教授

委員

柳野正人 

名古屋大学教授

委員

豊岡伸哉 

名古屋大学教授

指導教授

日比英晴 

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

今回、肝線維症マウスモデル作成し、ヒト乳歯歯髄幹細胞由来無血清培養上清 (SHED-CM) による治療効果を検討した。組織学的検討の結果、SHED-CM の単回投与により肝線維化は改善した。また、線維素溶解に関与する MMP13 に対し検討した結果、SHED-CM 投与後 6 時間において MMP13 の肝内 mRNA 発現が著しく上昇し、組織学的解析により MMP13 はマクロファージにより産生されることが示された。In vitro においてもマウス骨髄マクロファージに SHED-CM を作用させることにより MMP13 陽性マクロファージが誘導された。また、組織学的解析により線維産生細胞の肝星細胞が SHED-CM 投与群においてアポトーシスを起こすことも判明した。SHED-CM から HGF を特異的に除去した dHGF-CM を作製しマウスモデルに投与すると、SHED-CM と同等の治療効果を得られなかったことから、SHED-CM 中において HGF が重要な因子であることが示唆された。以上の結果により SHED-CM が肝線維化の病態改善に有用であることが示された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 肝星細胞は SHED-CM を投与することによりアポトーシスが促進されたが、肝細胞においてはアポトーシスが抑制された。活性化した肝星細胞には特異的なシグナルが発現することが報告されており、SHED-CM による細胞間の作用の違いは細胞間の発現するシグナルの違いが関係していると考えられる。
2. 本モデルに対し、代表的な幹細胞ソースである骨髄の幹細胞由来の無血清培養上清 (BMSC-CM) を用いて検討を行ったことがあり、組織学的所見においては BMSC-CM 投与群では SHED-CM 投与群と同等の治療効果を得られた。しかしながら、血液検査の結果においては BMSC-CM 投与群と比較し、SHED-CM 投与群の方が有意に炎症マーカーの値が低かった。よって SHED-CM は BMSC-CM と同等もしくはそれ以上の治療効果があると考えられる。
3. 本モデルのみならず、急性肝炎モデル等他のモデルにおいても他の幹細胞由来の培養上清と比較し、SHED-CM の方がより治療効果が高いという結果が得られている。他の幹細胞と SHED との CM の治療効果の違いは、CM 中に含有されている各種因子の濃度の違いによると考えられる。CM を作製する際に最後に無血清培地に置換するが、無血清という細胞においては危機的な状況下においては、他の幹細胞より SHED の方が細胞増殖・活性に関する因子発現を促進する特定の転写因子の発現が強く増強することを確認しており、これが他の幹細胞と SHED との違いの一つの要因として考えられる。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

|   |      |      |      |       |
|---|------|------|------|-------|
| 報告番号  | ※甲第  | 号    | 氏名   | 平田真里奈 |
| 試験担当者   | 主査   | 高橋雅英 | 柳野上人 | 豊岡伸哉  |
|   | 指導教授 | 日比英晴 |      |       |
| <p>(試験の結果の要旨)</p> <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. SHED-CMによる肝星細胞と肝細胞に与える影響の違いについて</li> <li>2. SHED-CMと他の幹細胞由来の培養上清投与における本モデルに対する治療効果の比較について</li> <li>3. SHED-CMと他の幹細胞由来の培養上清の治療効果の差を生じる要因について</li> </ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、顎顔面外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p> |      |      |      |       |